

*Н. Б. Конончук, Н. П. Митьковская,
Е. С. Абрамова, Е. В. Шаповал, С. Н. Конончук*

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗ

*УО “Белорусский государственный медицинский университет”,
УЗ “Городская клиническая больница скорой медицинской помощи”,
УЗ “13-я городская поликлиника”,
ГУ “РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова”. г. Минск*

Рак молочной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин.

Химиотерапевтическое лечение наряду с хирургической и лучевой терапией является одним из компонентов, позволяющих значительно снизить смертность пациентов.

В обзоре представлены основные механизмы развития кардиотоксичности, индуцированные химиотерапией рака молочной железы.

***Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, сердечно-сосудистая патология.*

N.B. Kononchuk, N.P. Mitkovskaya, E.S. Abramova, E.V. Shapoval, S. N. Kononchuk

CARDIOTOXICITY INDUCED BY CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER: RISK FACTORS, PATHOGENESIS

Breast cancer is the most common cancer in females.

Chemotherapy along with surgical and radiation therapy is one of the components allowing considerably to lower mortality rates of patients.

The review shows the basic mechanisms of cardiotoxicity induced by chemotherapy for breast cancer.

***Key words:** breast cancer, chemotherapy, cardiovascular disease.*

Рак молочной железы является наиболее частым онкологическим заболеванием во многих странах, включая развитые [4, 6], и по-прежнему остается лидирующей причиной смерти от онкологических заболеваний [6]. Что же касается Республики Беларусь, то за последние десять лет число ежегодно регистрируемых случаев заболевания раком молочной железы увеличилось в 1,4 раза с 2 886 в 2001 году до 3 948 в 2010 году [3].

Благодаря диагностике заболевания на ранних стадиях и усовершенствованию методов лечения отмечается увеличение выживаемости среди пациентов с раком молочной железы за последние четыре десятилетия [6, 10, 14, 16]. Однако известно, что около 6% больных уже на момент установления диагноза имеют метастатическую болезнь и 5-летняя выживаемость в этой группе составляет 21% [6].

Лечение РМЖ на современном этапе предполагает использование хирургического, лучевого компонентов, а также проведение системной цитостатической, эндокринной, биотерапии [3, 15].

Для первой линии полихимиотерапии опухолей РМЖ чаще всего используются антрациклин-содер-

жащие схемы, что обусловлено их достаточной эффективностью (60 - 64%) и экономической целесообразностью применения в клинической практике [4].

Установлено, что побочные эффекты возникают из-за способности противоопухолевых препаратов оказывать повреждающее действие практически на все органы и ткани организма и наиболее часто реализуется в отношении интенсивно пролиферирующих клеток кишечного эпителия, костного мозга, волосных фолликулов и имеют обратимый характер. В отличие от вышеперечисленных тканей сердечная мышца состоит из кардиомиоцитов, обладающих ограниченным пролиферативным и регенераторным потенциалом, что обуславливает развитие персистирующих проявлений токсичности [5].

Риск развития кардиологической токсичности химиотерапии зависит от нескольких факторов:

1. от противоопухолевого лечения:
 - типа препарата [6, 15];
 - дозы, введенной во время каждого цикла, и кумулятивной дозы [6, 15, 19];
 - режима введения [6, 15];
 - способа введения [6, 15];

- комбинации с другими кардиотоксичными препаратами [1, 2, 6, 7, 10, 14, 15, 17, 19] или лучевой терапией [6, 14, 15];

- предшествующей лучевой терапии на органы средостения [1, 2, 7, 10, 11, 14, 17];

2. от пациента:

- возраста старше 65 [1, 2, 6, 7, 10, 14, 15, 17, 22] – и младше 18 лет [14, 17];

- женского пола [6, 7, 10, 14, 17, 19];

- наличия сердечно-сосудистых факторов риска и/или сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [1, 6, 10, 15], артериальной гипертензии [1, 2, 10, 11, 14, 17], гиперхолестеринемии [1, 11, 17], увеличенного индекса массы тела [11];

- наличия сахарного диабета и/или другой сопутствующей патологии [1, 11, 17];

- от наличия опухоли, близко расположенной к сердцу [14].

Уже более 30 лет известно, что антрациклины обладают токсическим действием на сердце [10]. Эти препараты используют как при ранней стадии заболевания [11], так и при метастатическом поражении [12]. Однако клиническое использование антрациклинов ограничено высокой вероятностью возникновения кардиотоксичности, связанной с дозой препарата [8, 11, 12, 14, 15, 17].

Классификация кардиотоксичности

Некоторые авторы определяют кардиотоксичность как снижение фракции выброса левого желудочка более, чем на 20%, при первоначальной фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 50%, снижение фракции выброса более, чем на 10%, при первоначальной ФВЛЖ менее 50%, или появление клинических признаков застойной сердечной недостаточности [13, 15].

Механизмы кардиотоксичности широко варьируют между различными химиотерапевтическими средствами. Одни препараты непосредственно повреждают кардиомиоциты или вызывают перикардит, другие влияют на свертывающую систему, способствуя повышенному тромбообразованию и развитию сердечно-сосудистой и цереброваскулярной ишемии [8].

В литературе можно встретить несколько классификаций по оценке кардиотоксичности с учетом степени тяжести систолической дисфункции и признаков сердечной недостаточности: классификация хронической сердечной недостаточности (ХСН) Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [10, 18], классификация ХСН Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца [10], клинические критерии токсичности, версия 2,0 [10], общие критерии неблагоприятных событий, версия 3,0 [10], классификация независимого кардиологического комитета по обзору и оценке кардиотоксичности (CREC) [8, 10, 19]. Последняя предложенная классификация является новой системой для оценки сердечной дисфункции, связанной с проведением химиотерапии.

Billingham и др. (1978) разработали систему гисто-

логической оценки кардиотоксичности антрациклинов, основанную на выявлении изменений при эндомиокардиальной биопсии, отображающей более высокую чувствительность ранних повреждений сердца. Эта классификация показала хорошую корреляцию морфологических изменений с кумулятивной дозой антрациклинов [17].

По времени возникновения выделяют несколько видов кардиотоксичности антрациклинов:

- острая [1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 14], проявляющаяся кратковременным снижением сократительной способности миокарда непосредственно после введения препарата [2, 6] или в течение 24 часов [5, 7, 14, 16]. В этот период возможно развитие перикардита и миокардита, [2, 5, 10, 14], дисфункции левого желудочка, аритмии [2, 5, 10, 14], неспецифических изменений на ЭКГ [1, 2, 5], симптомов сердечной недостаточности [5, 14]. Также возможно развитие бессимптомных изменений миокарда, которые могут быть диагностированы только при помощи гистологического или лабораторно-инструментальных методов исследования [1]. Частота острой кардиотоксичности по данным разных источников колеблется от <1% до 30% [2, 6].

- ранняя хроническая, или подострая, диагностируется в течение от 1 месяца до 1 года после введения последней дозы цитостатика и встречается в 1,6-2,1% случаев. Основные ее проявления сходны с острой кардиотоксичностью [2, 5, 6, 7, 8, 16].

- поздняя хроническая [1, 2, 6, 7, 8, 14] проявляется в виде дилатационной кардиомиопатии в период от 1-го года и до 10-30 лет после окончания лечения [2, 5, 6, 7, 14, 16]. Кардиомиопатия проявляется существенным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и появлением симптомов застойной сердечной недостаточности [1, 5].

Точный механизм доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности до конца остается неизвестным, хотя существует несколько гипотез, объясняющих механизм возникновения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [2, 5, 6, 9, 10, 14, 17].

В основе повреждающего действия на миокард лежит прямое повреждение миоцитов [1, 2, 5]. Антрациклины связываются с сократительными белками, что вызывает лизис миофибрилл [1, 2, 16]. Связывание метаболитов антрациклинов с кардиолипином и другими мембранными молекулами приводит к повреждению клеточных мембран [5]. В результате этого происходит повреждение митохондрий, приводящее к нарушению энергетических обменов в клетке [1, 2, 8], нарушению транспорта ионов [5] и увеличению внутриклеточной концентрации кальция [2, 16]. Антрациклины вызывают также избирательное подавление экспрессии ряда генов в кардиомиоцитах, в результате чего нарушается синтез внутриклеточных белков. Таким образом, вышеуказанные процессы приводят к основным компонентам сложного прямого токсического действия антрациклинов – к гибели эндотелиальных клеток и апоптозу кардиомиоцитов [1, 2, 4, 5, 9, 16].

Клинический обзор

Сложный механизм антрациклин-индуцированной кардиотоксичности состоит не только из прямого, но и из непрямого повреждающего действия [1, 2]. Этот механизм повреждения обусловлен образованием свободных радикалов [1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 16, 17], вызывающих перекисное окисление мембран миоцитов и индукцию оксидативного стресса [1].

Также известно, что вследствие высокой аффинности доксорубин к железу происходит образование комплекса доксорубин – железо [2, 5, 7, 17], способного связываться с клеточной ДНК и приводить к перекисному повреждению последней [7]. Комплексы доксорубин-железо также приводят к увеличению внутренней проницаемости мембраны митохондрий кардиомиоцитов для кальция, что способствует нарушению обмена незаменимых жирных кислот и развитию диастолической дисфункции [17].

При применении антрациклинов количество образуемых реактивных кислородных субстанций превышает возможности антиоксидантной защиты кардиомиоцитов [5, 12].

При реализации вышеуказанных механизмов происходят нарушения клеточных структур и функций, что приводит к снижению сократимости и растяжимости миокарда [1, 2].

Значимую роль в возникновении антрациклин-индуцированной кардиомиопатии отводят активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [12], ангиотензину II [1], а также росту маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей (ФНО), С-реактивный белок (СРБ) [12].

Особое внимание уделяется кардиоваскулярным повреждениям, возникающим при химиотерапии антрациклинами, которые сопровождаются дисфункцией эндотелия. Об этом косвенно свидетельствуют установленные корреляционные связи между ростом маркеров эндотелиальной дисфункции и снижением сократительной способности миокарда [4].

Компенсированный характер сердечных нарушений может протекать бессимптомно и сохраняться годами до тех пор, пока повышенная нагрузка (острые вирусные инфекции, изменения веса, беременность, операции и др.) не приведет к нарушению хрупкого равновесия с развитием признаков рефрактерной к терапии сердечной недостаточности и резкому ухудшению прогноза. Поэтому своевременное распознавание, коррекция и ранняя профилактика осложнений химиотерапии являются обязательным условием грамотного и безопасного лечения онкологических больных.

Литература

1. Королева, И.А. Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии // Материалы XIV Российского онкологического конгресса – отв. редактор М.Б. Стенин. - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – С. 346.

2. Орел, Н.Ф. Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления / Н.Ф. Орел // Современ-

ная онкология. - 2004. - № 3. - С. 121-124.

3. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.03.2012 № 258 Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirm/protololy_lechenia/protokoly_2012.

4. Радюкова, И.М. Эндотелиальная дисфункция как патогенетический фактор повреждения внутренних органов при полихимиотерапии рака молочной / И.М. Радюкова [и др.] // Сиб. онкол. журнал. – 2012. – Т. 27. - №1. – С. 85-89.

5. Семенова, А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / А.И. Семенова // Практическая онкология. – 2009. – Т.10. - №3. – С. 168-176.

6. Тюляндин, С.А. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. – М., 2010. – С. 423-433.

7. Феоктистов, Р.И. Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков / Р.И. Феоктистов // Совр. технологии в диагностике и лечении. – 2011. – № 2. – С. 15-20.

8. Albin A. et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention // JNCJ. - 2010. - Vol. 102. – P. 14-25.

9. Alter P. et al. Cardiotoxicity of 5-Fluorouracil // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. – 2006. - Vol. 4. - P. 1-5.

10. Bird B.R., Swain S.M. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems // Clin. Cancer Res. – 2008. - Vol. 14 – P. 14-24.

11. Bonnetterre J. et al. Long-Term Cardiac Follow-Up in Relapse-Free Patients After Six Courses of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide, With Either 50 or 100 mg of Epirubicin, As Adjuvant Therapy for Node-Positive Breast Cancer: French Adjuvant Study Group // JCO. – 2004. - Vol. 22. - №15. – P. 3070-3079.

12. Cadeddu C. et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment // Am. Heart Journal. – 2010. – Vol. 160. - P. 487.e1-487.e7.

13. Cardinale D. et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition // Circulation. – 2006. - Vol. 114. - P. 2474-2481.

14. Hudson Blaes A. Cardiac Complications from Cancer Therapy // Minnesota Medicine - 2010 - Режим доступа: <http://www.minnesotamedicine.com/pastissues/pastissues2010/october2010/clinical-hudsonblaes-oct2010.aspx>.

15. Kinova E., Goudev A. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity - Biomarker and Echocardiographic Evaluation // Cardiotoxicity of Oncologic Treatments. - Режим доступа: <http://www.intechopen.com/books/cardiotoxicity-of-oncologic-treatments/early-detection-and-prediction-of-cardiotoxicity-biomarker-and-echocardiographic-evaluation>.

16. Lioe-Fee de Geus-Oei et al. Scintigraphic Techniques for Early Detection of Cancer Treatment-Induced Cardiotoxicity // J. Nucl. Med. – 2011. - Vol. 52. - № 4. - P. 560-571.

17. Rahman A., Wamique Yusuf S., Ewer M. S. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardioprotective effect of liposomal formulation // Int. J.

Клинический обзор

Nanomedicine. – 2007. - Vol. 2.- P. 567–583.

18. Russell S. D. et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831

clinical trials // J. Clin. Oncol. - 2010. - Vol.28. - P. 3416-3421.

19. Saidi A.,Alharethi R. Management of Chemotherapy Induced Cardiomyopathy // Curr. Cardiol. Rev. - 2011. - Vol. 7. – P. 245–249.

Поступила 07.05.2013